FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N°.....

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

LAZAREVITCH MILIVOYÉ

Né le 12 Février 1897 à Kragouïevatz(Serbie)

Les Rétinocytomes malins

(Étude anatomo-clinique et statistique)

Président de Thèse : M. DE LAPERSONNE, *Professeur*

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, RUE DE VALOIS, 7

— 1924 —

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. LEJARS. HARTMANN. GOSSET.
Clnique ophtalmologique	De LAPERSO
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Augus
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
BRAMI	Pathologie médicale.
GLAVE.	Pathologie chirurgicale.
UBERTIN	Pathologie médicale.
ASSET	Pathologie chirurgicale.
AUDOUIN	Pathologie médicale.
INET.	Physiologie.
LANCHETIERE	Chimie biologique.
RANCA..	Histologie.
RULE	Pathologie médicale.
USQUET.	Pharmacologie et matière médicale.
ADENAT.	Pathologie chirurgicale.
HAMPY.	Histologie.
HIRAY.	Pathologie médicale.
LERC	Pathologie médicale.
EBRE	Hygiène.
de JONG	Anatomie pathologique.
JVOIR	Médecine légale.
CALLE	Obstétrique.
ESSINGER.	Pathologie médicale.
IIX..	Pathologie médicale.
ARNIER.	Pathologie expérimentale.
ARVIER.	Pathologie médicale.
EITZ-BOYER	Urologie.
OVELACQUE	Anatomie.
YEUX.	Parasitologie.

MM.	
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER.	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE.	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU.	Pathologie chirurgicale.
METZGER.	Obstétrique.
MOCQUOT.	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT.	Bactériologie.
RIBIERRE.	Pathologie médicale.
RICHET Fils.	Physiologie.
ROUVIERE	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL.	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET.	Pathologie médicale.
WELTER.	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
MUS	Physiologie.
UGEROT	Pathologie médicale.
ENIOT.	Obstétrique.

MM.	
RETTERER	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY..	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET.. ..	Clinique médicale infantile.
LERI..	Clinique médicale
LŒPER	Clinique médicale

MM.	
OMBREDANNE	Clinique médicale infantile.
PROUST..	Clinique chirurgica
RATHERY.	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgica
TERRIEN..	Clinique ophtalmol

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé..	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'a pour les accidentés du travail, les mutilés de g et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N.....	Education physique
LEDOUX-LEBARD.	Radiologie clinique

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opin émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être consid comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approb ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

A MES PARENTS

A MES SŒURS ET A MON FRERE

MEIS ET AMICIS

A M. le Professeur F. de LAPERSONNE

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'honneur

A M. le Docteur POULARD

Ophtalmologiste de l'hôpital des Enfants-Malades

A M. le Docteur J. MAWAS

Directeur scientifique de la Fondation ophtalmologique

A. de Rothschild

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Paris

INTRODUCTION

Lorsqu'on jette un regard d'ensemble sur tout ce qui a été écrit au sujet de la question, si complexe et si confuse, du *gliome de la rétine*, on éprouve une certaine peine à en faire la synthèse.

C'est, qu'en effet, les auteurs ne sont d'accord ni sur l'histogénèse, ni sur la structure, ni sur les différentes modalités d'évolution des tumeurs rétiniennes. Une foule de théories ont été émises. La confusion était telle que le Professeur *Lagrange* écrivait en 1906 : « Nous n'avons pas encore d'opinion définitive et irréfutable sur la nature des cellules du gliome. La plupart des auteurs s'en tiennent à l'opinion, d'ailleurs vague, de *Virchow* (1864) et estiment que les cellules sont gliomateuses, d'autres disent que cette opinion n'est pas justifiée et que les tumeurs de la rétine sont de nature sarcomateuse. Si nous ajoutons à cette théorie celle de *Wintersteiner* (1897) on nous accordera que la question d'origine et de nature est encore aujourd'hui aussi obscure qu'à l'époque primitive où *Wardrop* (1809) publia son premier travail ».

Nous pouvons ajouter que, même de nos jours, l'opinion déjà ancienne de *Virchow* est encore classique. Nous constatons, en effet, que dans les manuels classiques (*Morax, Terrien, Fuchs, Axenfeld etc.*), les tumeurs de la rétine sont considérées comme gliomes et on les compare

volontiers aux gliomes du cerveau. Cependant quelques auteurs, sans affirmer la nature gliale de tumeurs rétiniennes, emploient le terme de gliome uniquement comme synonyme de tumeur maligne de la rétine et pour bien spécifier qu'il prend son origine au niveau de cette membrane (*Panas* et *Rouchon Duvigneaud*, 1898).

Les recherches récentes de M. *Mawas* (1922-1924) lui ont permis d'aboutir à des conclusions nouvelles concernant la signification histologique, l'évolution et le traitement des tumeurs de la rétine, conclusions radicalement opposées à celles qui sont admises jusqu'à présent. Ces notions tendent d'ailleurs à devenir classiques, puisque nous les trouvons brièvement exprimées dans le traité d'Ophtalmologie de M. *Poulard*.

De l'étude histologique d'un grand nombre de tumeur de la rétine dont nous donnerons plus loin la statistique, M. *Mawas* conclut que toutes les tumeurs de la rétine, étiquetées gliome, sarcome, angio - sarcome, etc., etc., sont des tumeurs épithéliales rétiniennes, des rétino-épithéliomes si l'on veut, comparables aux neuro-épithéliomes du système nerveux. Il leur donne le nom de *rétinocytomes*.

Nous avons pu, dans son laboratoire, en faire l'étude et, comme lui, nous admettons qu'il en existe deux variétés principales : *les rétinocytomes avec stéphanocytes* (rosettes) et *les rétinocytomes sans stéphanocytes* qu'on pourrait aussi appeler les *rétinoblastomes*.

Nous avons choisi comme sujet de notre travail inaugural, l'étude des rétinocytomes sans stéphanocytes. C'est la variété la plus maligne. Nous avons pu étudier plusieurs cas dans les services de M. *Poulard*, à l'hôpital des Enfants-Malades, et celui de M. *Mawas*, à la Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild.

Avant de terminer ces premières lignes, nous tenons à remercier :

M. le Professeur *F. de Lapersonne* de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

M. le Docteur *Poulard,* dont nous avons été l'élève à l'Hôpital des Enfants-Malades et qui nous a inspiré cette thèse.

M. le Docteur *Mawas* avec qui nous avons travaillé dans son laboratoire de la *Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild* et qui nous a sans cesse prodigué ses meilleurs conseils. Nous lui devons une reconnaissance spéciale.

M. le Professeur *Delbet* qui a bien voulu, en sa qualité de *Président de l'Association française pour l'étude du cancer,* nous autoriser la publication de nos figures histologiques, dont les clichés appartiennent à la dite Association.

PLAN

CHAPITRE PREMIER. — **Evolution de nos connaissances sur la nature et l'origine des tumeurs de la rétine.**

CHAPITRE II. — **Les rétinocytomes malins** ou **rétinoblastomes.**

CHAPITRE III. — **Envahissement de l'orbite et de l'organisme.**

CHAPITRE IV. — **Etude statistique.**

CHAPITRE V. — **Observations.**

CHAPITRE VI. — **Conclusions.**

CHAPITRE VII. — **Bibliographie.**

CHAPITRE PREMIER

EVOLUTION DE NOS CONNAISSANCES SUR LA STRUCTURE ET L'ORIGINE DES TUMEURS DE LA RETINE

Depuis le commencement du XIX[e] siècle, la question des tumeurs de la rétine passa par plusieurs phases; les auteurs se succédèrent en apportant chacun un peu plus de clarté sur certains points en même temps que de la confusion sur d'autres. Le but du présent chapitre est précisément de faire une revue très rapide des principaux travaux consacrés à cette question. Pour plus de clarté, et d'une façon schématique, nous divisons cet exposé historique en trois périodes :

A) *Période anatomique.*
B) *Période histologique.*
C) *Période cytologique.*

A) PÉRIODE ANATOMIQUE. — Wardrop (1809) parla de *fougus hematodes oculi; Maunoir* (1820), *de fougus médulaire* et *Laënec, d'encéphaloïde.* Ces différents termes furent consacrés à une seule et même affection, et n'avaient d'autre but que celui de souligner le mieux possible les caractères macroscopiques de la tumeur sans préjuger en rien de sa nature. Mais le fait saillant, celui

qui dominait tous les autres, résidait indubitablement dans la clairvoyante proposition de *Wardrop* qui, dès cette époque primitive, soutenait le développement constant du mal aux dépens de la rétine, ce que les recherches ultérieures n'ont fait que confirmer. A part cela, et jusqu'en 1836, toutes les connaissances sur la question se réduisirent aux détails cliniques et anatomo-pathologiques macroscopiques.

B) Période histologique. — Cette période, beaucoup plus fertile que la précédente en découvertes mais aussi en erreurs, commença avec *Langenbeck* (1836) et fut dominée par le nom de *Virchow*, l'éminent fondateur de l'histologie pathologique, qui, en 1864, proposa, et fit admettre par les auteurs, le terme de *gliome de la rétine*, terme qui fut le point de départ de nombreux et intéressants travaux et qu'on conserva jusqu'à nos jours.

Ceci posé et pour plus de commodité de description, nous développerons cette deuxième période dans les paragraphes suivants :

I. Topographie générale et système vasculaire des néoplasies rétiniennes

De tout temps on avait remarqué les rapports que présentent les cellules néoplasiques avec les vaisseaux et l'aspect perithélial des coupes histologiques des tumeurs de la rétine.

Quels sont donc ces rapports et en quoi consiste cet aspect bien spécial ?

Examinée en coupes, la masse néoplasique se présente fréquemment, en effet, constituée de la façon suivante :

D'un côté, des zones bien colorées formant des véréitables manchons périvasculaires et constituées par des cellules vivantes et abondamment nourries avec nombreuses karyokinèzes; d'un autre côté, des zones mal colorées, séparant les précédentes les unes des autres et constituées par des cellules nécrosées ou en voie de nécrose.

D'une façon générale, tous les auteurs qui s'occupèrent de la question profitèrent de cet aspect topographique spécial pour commetre de nombreuses erreurs de diagnoctic. En eefft, tous voyaient dans cet aspect perithélial non un simple aspect morphologique, dû à un mode particulier de vascularisation, mais une espèce spéciale de tumeur d'origine et de nature conjonctive.

C'est *Ivanoff* (1869) qui donna la première description de cet aspect auquel nous faisons allusion. *Da Gama Pinto* (1886) insista particulièrement sur le polymorphisme de cellules contenues dans les manchons périvasculaires : les unes allongées,étroites, disposées immédiatement autour des vaisseaux ; d'autres, rondes et plus périphériques. Il appella les premières « *les cellules épithélioïdes* » et considéra les secondes comme *des petites cellules rondes sarcomateuses*. Sans insister plus particulièrement sur l'histogenèse des cellules, il se contenta, tout comme les autres, de leur aspect morphologique et de leur disposition autour des vaisseaux, pour ranger les néoplasies rétiniennes dans le groupe des sarcomes. Pour *Mawas* (1922), au contraire l'aspect périthélial ne caractérise point une espèce spéciale de tumeur et il s'exprime en termes suivants: « Chaque fois que, dans une tumeur, la vascularisation adopte le mode dichotomique, à branches éloignées les unes des autres, l'aspect périthélial apparaît, à cause de la formation loin des vaisseaux de centres de nécroses, et autour des vaisseaux des zones germinatives, de manchons cellulaires abondamment nourris. »

II. Eléments néoplasques

et leur système de soutien

Depuis *Langenbeck* (1836), tous les auteurs ont décrit les néoplasies rétiniennes comme essentiellement constituées par des cellules d'un petit volume possédant un noyau relativement énorme et très peu de protoplasme; très souvent en karyokinèze et le plus souvent rondes, elles peuvent toutefois apparaître polyedriques par suite de la pression qu'elles exercent les unes sur les autres. Ces cellules furent comparées tantôt aux éléments des couches granuleuses de la rétine, tantôt aux cellules des sarcomes embryonnaires globo-cellulaires. Enfin *Gama Pinto*, nous venons de le voir, décrivit les cellules épithélioïdes. Quant au système de soutien, il fut particulièrement étudié à la suite de l'hypothèse de *Virchow* (1864) sur la nature gliomateuse des tumeurs rétiniennes. De nombreux travaux faits sur ce sujet, il nous faut faire une mention spéciale de ceux de *Greff*, d'*Ascunce* et enfin de ceux de *Mawas*.

Greef (1896) fut le premier qui utilisa les méthodes argentiques de *Golgi* et *Cajal* pour l'étude des néoplasies rétiniennes et affirma la présence de très nombreuses *cellules névrogliques vraies;* en même temps, il y décrivit de *vraies cellules ganglionaires*. Partant de ces découvertes, cet auteur ne se contenta plus de simple terme « gliome de la rétine », qui lui parût trop étroit ; il en créa de nouveaux, tel *neuro-gliome ganglionaire* ou encore *nevrome* ganglionaire. *Ascunce* (1905) est arrivé, d'une manière générale, aux mêmes résultats que Greeff. Toutefois, il a noté beaucoup moins d'éléments ganglionaires que ce dernier. Pour cette raison, il estime que le terme gliome de la rétine suffit pour tous les besoins.

Dès ses premières publications sur la question qui nous occupe, *Mawas* (1922) avait démontré combien il fal-

lait se méfier des filaments que les réactifs peuvent créer dans les centres nécrotiques, et que nombre d'auteurs avaient pris pour de la névroglie. En effet, cet auteur a eu soin de procéder méthodiquement et de porter ses investigations successivement sur la tumeur dissociée à l'état vivant, puis sur cette même tumeur dissociée après fixation (action de formol à 10 0/0) et enfin sur les coupes elles-mêmes. Ainsi, il est arrivé à des résultats très intéressants et d'importance primordiale, parce qu'ils nous éclairent sur bien des points obscurs jusqu'à présent et nous font comprendre pourquoi les auteurs, et non des moins compétents, avaient fréquemment émis des opinions contradictoires. Voyons donc quels sont ces résultats et que faut-il en conclure :

1° Etude de la tumeur, dissocieé a l'état vivant. — Si on prélève un petit fragment de la tumeur — le choisir dans une zone non nécrosée—et qu'on l'examine, dissociée dans du sérum physiologique faiblement coloré par le rouge neutre, on constate que la tumeur est essentiellement composée par de petites cellules rondes, rarement cylindrique. Ces cellules ne semblent pas posséder des prolongements fibrillaires et en dehors d'elles on ne constate la présence d'aucune fibrillation ressemblant de près ou de loin à la névroglie.

2° Etude de la tumeur, dissociée après fixation. — Si, avant de dissocier la tumeur, on fait agir sur elle le formol à 10 0/0, on observe un phénomène intéressant, et qui peut expliquer beaucoup d'erreurs. La tumeur, légèrement secouée dans le réactif produit instantanément une quantité considérable de filaments d'abord très fins, puis plus grossiers. Il s'agit d'une gélification des zones nécrosées de la tumeur par le formol, avec production artificielle de filaments et des fibrilles, créés de toutes pièces. On conçoit combien il faut être prudent pour

affirmer la présence de fibres névrogliques dans les dissociations. De là à les imprégnuer par l'argent ou à les colorer par les méthodes électives, il n'y a qu'un pas.

3° Etude de la tumeur sur coupes. — Colorer une fibrille par le nitrate d'argent ne signifie rien quant à sa nature exacte et sa signification histologique. Les rapports des fibrilles entre elles et avec les éléments qui les avoisinent ont seuls de l'importance. Or, par une technique personnelle simple, et grâce à l'emploi de l'alun acide de Regaud, *Mawas* est arrivé à mettre en évidence un magnifique réseau névroglique de soutien entre ce qu'il a appelé les rétinocytes. Il en a donné des démonstrations des plus nettes. Il s'agit là de fibrilles extrêmement fines, indépendantes ou reliées à des cellules nevrogliques plus ou moins étoilées, fibrilles tout à fait comparables à celles qui forment le système de soutien névroglique de la rétine normale, fixée et colorée d'une façon identique.

III. Les rapports des éléments néoplasiques avec les couches rétiniennes

Remarquons tout de suite qu'il ne faudrait pas se faire trop d'illusion sur le peu d'importance que présente, en elle même, la question, tant débattue, de savoir si dans un cas donné la prolifération néoplasique avait pris naissance dans telle ou telle couche rétienienne. Notons, d'ailleurs, qu'il serait bien hardi de prétendre, comme certains l'on fait, y trouver un argument en faveur de telle ou telle nature de la néoplasie. Car, d'après la théorie de *Conheim* la nature d'une tumeur n'est point la fonction du terrain sur lequel elle prend naissance et se développe, mais celle de la graine qui, par sa prolifération, a engendré la néoplasie. Cette graine, elle-même, peut siéger primitivement soit dans une couche qui est sa place naturelle, soit dans une autre qui ne lui est pas propre.

Hirschberg plaçait le point de départ des néoplasies rétiniennes dans la granuleuse interne. *Iwanoff* (1870), tout en approuvant la proposition de Hirschberg pour certains cas, s'appliqua, en s'appuyant sur une observation personnelle typique, à démontrer que ce point de départ se trouve parfois plus en dedans, dans les couches des fibres nerveuses de la rétine. *Knapp* a soutenu que l'origine néoplasique se trouvait dans la granuleuse externe et que les éléments néoplasiques ressemblent aux grains des batonnets, lesquels constituent la masse principale de la couche externe de grains. Nous nous sommes déjà expliqué sur le peu d'importance qu'il convient de rattacher à toutes ces discussions, le point de départ des néoplasies rétiniennes pouvant se trouver, suivant les cas, dans n'importe quelle couche de la rétine.

IV. Nature des néoplasies rétiniennes et la genèse de l'élément néoplasique

Ce point de la question est certainement le plus obscur de tous. Pour s'en rendre compte, il suffit de relever seulement la liste impressionnante de tous les noms qui étaient avancés par les auteurs, et de voir sur quels arguments se basaient ces dernières pour décider en faveur de telle ou telle nature des néoplasies rétiniennes. Pour ne mentionner que les principaux, citons le vieux *gliome de la rétine* de *Virchow* (1864), le *neuro-gliome ganglionaire* ou encore *nevrome ganglionaire* de *Greeff* (1896), le *cylindro-sarcome de Schôbl* (1893), *sarcome alvéolaire* de *Stendener* (1874), l'*angio-sarcome tubuleux* ou encore *glio-angrosarcome tubuleux* de *Da Gama Pinto* (1886), *Van Duyse* (183-1894) et bien d'autres, le *sarcome ossifiant* de *Gros*, *sarcome à petites cellules rondes* de *Lagrange* (1901-1906), etc. Ceci n'est pas tout et on pourrait prolonger encore cette liste. Mais si on passe sur les détails on voit qu'en dernière analyse, et malgré les

apparences, tout ceci peut être ramené à deux propositions fondamentales : celle qui range les tumeurs de la rétine dans le groupe des sarcomes et leur assigne une origine mésodermique et celle qui les classe parmi les néoplasies de nature nerveuse, épithéliale, et par conséquent d'origine ectodermique.

Quels sont les arguments qu'on a invoqués en faveur de l'une ou de l'autre de ces deux propositions contradictoires ?

a) Ceux qui considèrent les tumeurs de la rétine comme des sarcomes invoquent l'aspect morphologique de la cellule morbide, ses rapports avec les vaisseaux et l'aspect périthélial qui en découle. Enfin, ils ne font point de mystère sur l'importance qu'ils accordent à l'évolution maligne de ces tumeurs pour décider en faveur de leur nature sarcomateuse. Tout récemment, le professeur *Lagrange* est encore intervenu dans ce sens à propos d'une communication de *Mawas* à la Société d'ophtalmologie de Paris (séance du 17 mars 1923).

b) Ceux qui avec *Virchow*, *Greeff* et *Ascunce* soutiennent l'hypothèse sur la nature nerveuse des tumeurs de la rétine, se basent sur les résultats obtenus par les deux derniers de ces auteurs au moyen des méthodes argentiques de Golgi et Cajal. L'hypothèse a été d'ailleurs soulevée déjà par *Ch. Robin* (1854), qui considérait les tumeurs rétiniennes commes dues à la prolifération d'éléments des couches granuleuses de la rétine, qu'il appelait les *myelocytes*. En ce qui concerne les découvertes de Greeff, que nous avons décrites, nous remarquerons seulement que le fait d'avoir trouvé de la névroglie dans une tumeur, développée dans un tissu comme celui de la rétine et qui en contient à l'état normal, ne signifie rien quant à la nature exacte de cette tumeur. Il faudrait plutôt nous étonner si nous n'y trouvions point cette névroglie. Disons, en terminant, que les classiques

eux-mêmes sentaient bien l'insuffisance des arguments qu'ils invoquaient en faveur de l'une ou de l'autre des hypothèses que nous avons relatées. C'est pour cela que la plupart d'entre eux adoptaient une attitude éclectique et rangeaient les tumeurs de la rétine tantôt dans les sarcomes, tantôt dans les gliomes, les neuro-gliomes ganglionnaires etc.

C) Période cytologique. — *Simon Flexner* (1891) décrivit dans un cas de tumeur de la rétine des formations bien spéciales qu'il désigna sous le nom de *rosettes*. S'étant bien rendu compte qu'il s'agissait là d'un fait nouveau, il se demanda s'il ne s'agissait pas d'un type de gliome assez particulier qu'il intitula timidement *neuro-épithélioma* avec un point d'interrogation. *Wintersteiner* (1897) ne fit que vulgariser l'idée de *Flexner*. Cet auteur ne constata la présence de rosettes que 11 fois sur 32 cas, ce qui ne l'empêcha point de désigner toutes les tumeurs de la rétine sous le nom de *neuro-épithéloima retinae*, sans en donner la raison. *Panas* et *Ronchon-Duvignaud* (1898) avaient également constaté une fois ces formations spéciales et les avaient comparées aux follicules de Graff embryonnaires dont l'ovule central serait absent. Mais *Flexner, Wintersteiner, Panas* et *Ronchon-Duvignaud* ne signalent ces rosettes que d'une façon inconstante, parsemées par-ci parl-là. Pour eux, d'ailleurs, ce serait une structure contingente, pas du tout caractéristique des rétinocytomes. Le professeur *Lagrange* écrivait même que dans les cas, rares d'ailleurs, où Wintersteiner avait trouvé ces rosettes, le *pars ciliaris retinae* était en jeu. Voyons maintenant d'un peu plus près quelle est la structure des rosettes et quelle est la signification morphologique qu'on leur attribuait.

S. Flexner décrivit sous le nom de rosettes des figures, en forme de cercle, le plus souvent constituées par des cellules cylindriques. Ces cellules s'orientent autour d'une

lumière centrale, de façon à ce que leurs parties élargies, contenant les noyaux, se trouvent à la périphérie ; une large bordure protoplasmique plus ou moins granuleuse, tournée en dedans, est limitée par une ligne nette, brillante ; de la base de chaque cellule pénètre dans la lumière centrale un petit appendice pâle, en forme de cône. *Wintersteiner* rapprocha ces cellules des cônes et batonnets et compara leurs parties élargies aux grains de la couche granuleuse externe. Schwalbe ayant appelé cette couche *neuro-épithéliale*, Flexner et Wintersteiner furent logiquement amenés à désigner les tumeurs développées à ses dépens sous le nom de neuro-épithéliomes.

Tout récemment, *Mawas* (1922-1924) a repris la question de ces formations. Il leur donne le nom de *stephanocytes* (cellules en couronnes) au lieu de celui de *rosette*, qui a un sens précis et tout à fait différent en pathologie générale (corps en rosette, etc...). Cet auteur ne s'est plus contenté d'étudier seulement la structure de ces formations et des éléments dont elles se composent pour les rapprocher de tels ou tels éléments normaux de la rétine adulte. Il est allé plus loin en s'astreignant à un travail méthodique, se conformant, comme il le dit, aux disciplines histologiques modernes, qui veulent qu'une tumeur soit étudiée comme tout organe ou tissu, à savoir : commencer par faire d'abord son embryologie, connaître son origine et son évolution, étudier ensuite les différenciations dont elle est le siège à l'état adulte et son système de soutien, connaître enfin ses rapports avec les tissus ou organes avoisinants, et à un point de vue plus élevé encore, son comportement biologique, c'est-à-dire l'interaction de la tumeur et des tissus qui l'entourent.

C'est à la suite de ce travail, que *Mawas* est arrivé à cette conclusion d'ordre général, à savoir qu'il n'existe au niveau de la rétine qu'une seule spèce de tumeur, tumeur nerveuse par excellence et pour laquelle il a pro-

posé le nom de *rétinocytome*, parce qu'elle est due à la prolifération des cellules rétiniennes du type embryonnaire, *de rétinocytes* en un mot. Ces rétinocytes, qui sont ronds à l'origine, peuvent évoluer et évoluent en fait dans une des variétés, jusqu'à la formation de jeunes cellules visuelles atypiques. Elles présentent alors à considérer une partie basale contenant le noyau et une partie apicale, qui va en s'amincissant. Entre les celules apparaissent les bandelettes obturantes absolument comparables à celles qui forment la membrane limitante externe de la rétine normale. Ces cellules cylindriques présentent un appareil centrosomique typique, situé dans la partie moyenne de la cellule. La cellule est enfin terminée par un centrostyle. Il y a donc, pour Mawas, transformation incessante, avec production de *cavité pseudo-épendymaires*, ce qui est un retour à un état très primitif.

Mais cette métamorphose de la cellule cancéreuse est-ellle obligatoire, inévitable? C'est précisément le contraire que pense *Mawas*, qui admet dans l'espèce de rétinocytomes deux groupes différents : le groupe de *rétinocytomes avec stephanocytes* et le groupe de *rétinocytomes sans stephanocytes*. Dans les deux cas, on a affaire à des tumeurs de même origine et de même nature, mais formant deux variétés différentes. Dans le premier cas, les cellules cancéreuses évoluent jusqu'à la formation de cellules cylindriques qui se disposent en couronne, en stephanocytes (rosettes) ; dans le second cas, cette évolution n'a point lieu et toutes les cellules, semblables à elles-mêmes, conservent leur forme primitive, ronde, identiques aux celules rétiniennes embryonnaires, aux rétinocytes.

Quant à la place qu'il convient d'assigner aux rétinocytomes nous les classons dans le groupe des neuro-épithéliomes.

Il s'agit fort probablement d'une *tumeur dysembryoplastique*, c'est-à-dire au fond d'un *teratome*. L'évolu-

tion et la structure de la tumeur et aussi, dans certains cas, la présence d'autres malformations confirment cette manière de voir.

Nous terminons ce premier chapitre en proposant, avec M. *Mawas,* la classification suivante des tumeurs de la rétine actuellement connues :

I. *Retinoblastomes,* tumeurs sans différenciation aucune (*rétinocytomes sans stéphanocytes*).

II. *Rétinocytomes,* tumeurs simples à stéphanocytes.

III. — *Rétino-épithéliomes :* tumeurs à différenciations multiples : nerveuse, visuelle, névroglique, glandulaires avec ou sans formation exoplastique (vitrée), pigmentaire. qui sont essentiellement des *tératomes dysembryoplastiques*.

CHAPITRE II

LES RETINOCYTOMES MALINS

Nous donnons le nom de rétinocytomes malins aux rétinocytomes sans stephanocytes. Leur étude cytologique a été récemment fait par *Mawas* (1923). Guidé par cet auteur, nous avons eu l'occasion d'étudier un assez grand nombre de ces tumeurs et nous avons abouti aux mêmes résultats que lui. Les voilà ces résultats :

1° Caractères architecturaux. — Examinés en coupes histologiques, les *rétinocytomes sans stephanocytes* se présentent très fréquemment sous un *aspect périthélial,* avec une plus ou moins grande abondance de zones de nécrose. Le type lobulé est moins fréquent. La vascularisation sinusoïdale ou à artérioles nettement limitées est à aire restreinte, ou en nappes étendues. En somme, ces caractères architecturaux ne diffèrent pas essentiellement deux ceux propres au rétinocytome à stephanocytes. On ne peut donc se baser sur eux pour faire un diagnostic exact. Il faut pousser l'examen plus loin et aborder l'étude des caractères histologiques c'est-à-dire l'étude des rapports des cellules entre elles et celle de leur évolution.

2° Caractères histologiques et cytologiques. — Ces tumeurs sont constituées par des cellules toutes semblables entre elles. Ces cellules peuvent être dite de type embryonnaire, ce qui signifie qu'elles ont une structure, une conformation, une morphologie rappelant les cellules embryonnaires, sans vouloir dire qu'il s'agit de cellules de nature embryonnaire.

En effet, ces cellules possèdent un protoplasme réduit à une mince couche transparente entourant le noyau, sans sructure apparente par les méthodes habituelles, sans affinité colorante aucune. Les noyaux sont tous de dimensions à peu près semblables, régulièrement ovalaires, rarement incisés. La chromatine en poussière est également répartie sur le réseau de linine. Les *cariocinèses* sont généralement régulières et nombreuses. Le rapport nucléoplasmatique de ces cellules est très élevé, le plus élevé peut-être de toutes les cellules cancéreuses. Il se rapproche beaucoup de celui des lymphomes ou des lymphosarcomes. La quantité de chromatine est trop considérable pour la faible masse de protoplasme qui entoure le noyau. C'est dans ce fait qu'il faut probablement trouver l'explication du nombre considérable de karyokinèse, de la fréquence des récidives et de l'accroissement rapide de ces tumeurs.

Quelle que soit la partie de la tumeur où elles se trouvent, les cellules restent toujours rondes ou ovalaires, elles ne deviennent jamais fisiformes ou prismatiques. Souvent elles forment, par leur ensemble, des sortes de boyaux cellulaires pleins, avec légère tendance au pelotonnement.

Le rapport des cellules en karyokinèse à celles qui sont au repos, ou *indice cytodiérétique* est de 2 à 3 0/0 environ, ce qui indique une fréquence de division très grande.

Chaque cellule peut se diviser un grand nombre de fois et donner naissance à toute une lignée de cellules. Son cycle vital n'est cependant pas indéfini, elle vieillit et meurt par cytolyse et picnose nucléaire. Cette désintégration cellulaire se fait sans ordre apparent, elle est fragmentaire au sein des lobules ou des manchons périvasculaires ; elle est massive au contraire et par plage étendues à leur périphéries, loin des vaisseaux nourriciers.

Lorsque la tumeur s'ouvre au dehors, lorsqu'elle rompt la sclérotique et la conjonctive, elle s'ulcère et s'infecte. Elle est alors ponctuée par une foule de leucocytes, qui contribuent à la résorption des produits cytolisés.

Quelle conclusion pratique pouvons-nous tirer de l'étude qui précède? C'est que nous sommes en présence d'une tumeur maligne, dont *l'indice cytodiérétique est très élevé* et qui doit être sensible aux rayons X ou au radium. Et, de fait, c'est bien cette variété de rétinocytome qui récidive dans l'orbite, se propage au cerveau et tue inexorablement au bout d'un temps plus ou moins long. D'ailleurs, un fait, de première importance, est hors de conteste, à savoir : *les récidives et les métastases ne présentent jamais de stephanocytes* (rosettes), elles ont la structure analogue à celle que nous venons d'étudier dans le chapitre présent.

Nous reproduisons hors texte deux figures déjà parues dans le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*. L'une représente un rétinocytome avec stephanocytes, l'autre un rétinocytome sans stephonacytes. En les comparant, on constate facilement la différence qui existe entre elles. Tandis que la première possède de très nombreux stéphanocytes, la seconde n'en possède point. Elle est, en effet, constituée essentiellement par des cellules, toutes semblables entre elles, sans aucune différen-

ciation, possédant un très gros noyau et une petite quantité de protoplasme. Ces cellules sont fréquemment en kariokinèse, quelques-unes en cytolyse isolée. Il n'y a pas de trace de stephanocytes.

CHAPITRE III

ENVAHISSEMENT DE L'ORBITE ET DE L'ORGANISME

Nous venons d'étudier la variété la plus maligne de rétinocytome, celle qui récidive, se généralise et tue pour la plupart du temps. Dans le chapitre présent, nous allons étudier les voies et la façon dont l'orbite et l'organisme sont atteints. Pour cet effet, nous divisons ce chapitre en paragraphes suivants :

1° *Sortie des tumeurs rétiniennes de l'œil.*
2° *Etude clinique de l'envahissement de l'orbite.*
3° *Généralisation.*

1° SORTIE DES TUMEURS RÉTINIENNES DE L'ŒIL. — De tout temps on a insisté sur la rapidité avec laquelle les tumeurs de la rétine quittent l'œil, envahissent les cavités et les organes voisins et se généralisent. Quelles sont donc les voies et le mécanisme de cette migration?

a) La voie du nerf optique. — Le grand nombre d'auteurs ont remarqué la fréquence et la précocité d'envahissement du nerf optique. Pour les uns, cet envahissement est primitif, la prolifération néoplasique se faisant le long des filets nerveux. Pour eux, la gaîne optique n'est envahie que secondairement. D'autres, *tel Wintersteiner* (1897), soutiennent juste le contraire. Il y aurait, d'après ces derniers, tout d'abord l'envahissement de la gaîne et

écrasement du nerf, qui s'atrophie et se nécrose avant d'être envahi. De son côté, *Lagrange* (1901) considère les deux mécanismes comme également possibles. Pour émettre une telle opinion, cet auteur se base sur la division qu'il adopte dans les tumeurs de la rétine , à savoir : les tumeurs du type nerveux (neuro-gliome ganglionnaires, neuro-épithéliomes, etc...) et les sarcomes de la rétine. Les premières envahiraient le nerf optique primitivement, les secondes ne l'envahiraient que secondairement à son atrophie.

b) La voie des nerfs ciliaires et des vaisseaux ciliaires

Si l'envahissement du nerf optique explique la propagation néoplasique à la cavité crânienne, aux méninges et au cerveau, on ne peut l'invoquer que bien plus rarement pour expliquer l'envahissement de l'orbite. Ce dernir se fait, en effet, dans la majorité des cas, grâce à la migration des éléments néoplasiques à travers la sclérotique et malgré la fréquente intégrité apparente de cette dernière. Ce fait s'explique facilement par la présence de nerfs et vaisseaux ciliaires qui traversent la sclérotique et servent en sorte de voies naturelles et commodes à cette migration. En effet — et nombreux auteurs l'ont démontré — avant de disloquer et de détruire la sclérotique, les germes néoplasiques prolifères le long de ces filets nerveux et de ces vaisseaux, sortent avec eux du globe oculaire et forment à la face externe de la sclérotique des nodules épiscléraux, intraorbitaires. Dès ce moment, l'envahissement de l'orbite s'effectue très rapidement par suite de la grande laxité du tissu cellulo-graisseux qui le remplit.

c) Propagation de proche en proche, grâce à l'infiltration néoplasique entre les lames sclérales et leur dislocation. — Parallèlement à la migration le long des nerfs et vaisseaux ciliaires, la sclérotique subit la dislocation et

la destruction progressive. En effet, les éléments néoplasiques s'infiltrent entre les lames dont cette membrane se compose et s'y multiplient. Ils arrivent ainsi à détruire la sclérotique de dedans en dehors, dans une étendue plus ou moins grande suivant les cas. Ainsi la tumeur arrive au contact direct avec l'orbite.

Telles sont les voies de sortie des néoplasies de la rétine invoquées par les auteurs. Il est également possible que dans certains cas — et ceci nous explique des faits cliniques restés jusqu'à présent mystérieux — les cellules tumorales sortent de l'œil par la voie sanguine. Nous n'avons pas eu l'occasion de constater ce fait sur nos préparations d'yeux, mais nous l'avons nettement observé sur des coupes des récidives orbitaires, suivies quelques moi après de métastases crâniennes. La propagation par la voie sanguine nous explique également comment, dans certains cas, peut se produire l'envahissement de l'orbite et même de l'organisme sans qu'il existe ni la destruction de la sclérotique, ni l'envahissement du nerf optique ou des nerfs ciliaires.

2° Etude clinique de l'envahissement de l'orbite. — Une fois arrivées dans l'orbite, les cellules néoplasiques y prolifèrent avec une très grande rapidité et arrivent en peu de temps à remplacer complètement le tissu qui y est contenu, à infecter les os et les tissus voisins, et même à passer dans la circulation sanguine; l'œil se trouve projeté en avant par le développement rapide de la tumeur intra-orbitaire, les paupières s'écartent et les tissus voisins s'infiltrent. Si on n'intervient qu'à ce moment, la récidive est la règle, du moins si on se borne au seul traitement chirurgical. Car quelle que soit l'étendue de l'intervention, celle-ci laisse fatalement quelques masses cellulaires qui se mettent à proliférer activement. Combinant au traitement chirurgical l'action des rayons X on pourrait encore, dans certains cas, empêcher cette réci-

dive sur place de se produire, mais on n'empêche pas l'apparition de métastases et la généralisation. C'est que les cellules néoplasiques ont déjà franchi les limites de l'orbite et échappent à l'action des moyens dont nous disposons. Tel est le cas rapporté dans notre observation II où les rayons X avaient complètement stérilisé l'orbite irradié, mais l'enfant n'en présenta pas moins d'énormes métastases, auxquelles il succomba.

3° GÉNÉRALISATION. — Nous venons d'exposer la façon dont l'orbite est infecté et ensuite envahi complètement. Pendant que cet envahissement se fait encore, la tumeur a déjà dépassé les limites de l'orbite, elle a infecté les os et a donné des métastases plus ou moins éloignées. Cette extension est surtout propre à la variété que nous avons dcrite sous le nom de *rétinocytome sans stephanocytes*, variété qui est la plus maligne.

Ces métastases ont la prédilection pour les cavités et les tissus voisins, surtout la cavité crânienne avec les orgaanes qui y sont contenu ; les os du crâne sont également atteint; la dure-mère, les régions frontale, temporale, occipitale présentent également des tumeurs secondaires qui se développent rapidement. L'envahissement de la cavité crânienne se fait fréquemment par le nerf optique et nerfs ciliaires. Mais cette voie n'est point obligatoire. On observe, en effet, des cas où ces nerfs sont parfaitement sains avec des métastases dans les os du crâne et des tumeurs secondaires intra et extra-crâniennes. Dans de tels cas, on ne peut pas soutenir que la propagation néoplasique s'est faite par le nerf optique ou par les nerfs ciliaires. Tel est le cas rapporté dans l'observation II. Les nerfs optique et ciliairs y étaient parfaitement indemnes, le cerveau et les méninges également. Toutes les métastases y étaient extra-dure-mériennes : d'abord intra-crâniennes, elles ont fini par disjoindre les sutures osseuses et envahir le tissu cellulaire sous-cutané.

Quant à la généralisation dans le reste de l'organisme, elle se fait de préférence dans les os, surtout dans les vertèbres, les côtes, les clavicules.

Le organes internes sont plus rarement atteints, mais lorsqu'ils le sont, c'est *le foie* qui est le plus fréquemment pris. Viennent après : les reins, les ovaires, les glandes salivaires, etc...

D'ailleurs, si de telles métastases ne sont pas fréquemment signalée, cela provient de ce que les malades, par suite de lésions crâniennes, succombent avant qu'elles se soient manifesté cliniquement.

C'est surtout par la voie sanguine qui se fait cette généralisation, la voie lymphatique étant exceptionnelle.

CHAPITRE IV

ETUDE STATISTIQUE

A. — STATISTIQUES DES AUTEURS. — Depuis les publications de *Lagrange* (1891) et de *Wintersteiner* (1897), on admet assez généralement que la malignité des rétinocytomes est loin d'être constante. En effet, *Lagrange* a pu relever dans la littérature 25 guérisons sur 97 cas et *Wintersteiner* 68 guérisons sur 497 cas. Donc la première de ces statistiques donne 25,7 guérisons pour 100 des cas, tandis que la seconde n'en donne que 13,7 pour 100. Toutefois, ce dernier chiffre devrait être plus élevé, étant donné que sur les 497 cas le sort définitif (morts ou guérisons) n'est connu que dans 326.

Toutes réserves faites sur leur valeur absolue, ces statistiques prises en masse sont néanmoins plus édifiantes que les statistique personnelles ne portant que sur un petit nombre de cas et par conséquent sujettes au hasard. C'est ainsi que *Panas* et *Rochon-Duvigneaud* (1898) citent 2 guérisons sur 5 cas personnels, tandis que d'autres, moins heureux, n'en citent point.

Un autre point est également acquis. C'est que les chances de guérison sont, toutes choses égales d'ailleurs, d'autant plus grandes que l'on intervient plus tôt. Telles sont, entre autres, les conclusions de *Curt Adam* (1911) et celle de *Ed. Carlo* (1909). Le premier de ces auteurs

se basant sur un ensemble de 47 cas, observés à la clinique de l'Université de Berlin, au cours d'une période de 20 ans, conclut que, tant que la tumeur reste limitée dans la cavité bulbaire, le pronostic de l'enucléation comporte 33 0/0 de guérison, mais dès qu'elle dépasse cette limite, même après l'exentération de l'orbite, le pronostic devient beaucoup plus sombre, mauvais même.

De son côté, *Ed. Carlo* estime que les guérisons des cas opérés à la période initiale représentent les 75 0/0 du total des gurisons observées.

Quant aux récidives et leur fréquence par rapport aux moment d'intervention, la statistique, déjà citée, de *Curt Adam* est intéressante à consulter. Relatant à ce point de vue le sort de 35 opérés, cet auteur en donne les détails suivants :

Etaient opérés	Sans récidives	Récidives
Au cours du 1er stade : (Préglaucomateux) : 5 cas.	5 = 100 %	0
Au cours du 2e stade : (Glaucomateux) : 14 cas...	12=85,7 %	2=14,3 %
Au cours du 3e stade : (Perforation du globe) : 16.	1=0,6 %	15=93,7 %

(Toutes ces récidives étaient survenu entre les limites extrêmes de 14 jours à 7 mois.)

Nous pouvons ici résumer également la statistique de *Hirschberg* (1904). Les 17 cas qu'il a opéré, cet auteur répartit en deux groupes : un premier groupe de 10 et un second de 7 cas. Ce dernier groupe comprend 4 récidives orbitaires et 3 morts peu après l'intervention. *Hirschberg* remarque que dans le premier groupe le temps qui s'était écoulé entre l'apparition du reflet anormal de la pupille et de l'intervention ne dépassait pas 10 semaines, alors que

dans le second groupe ce temps était de quelques mois à un an.

Un autre fait — celui-là indépendant de la précocité d'intervention et de son étendue — vient fréquemment assombrir le pronostic. C'est le *rétinocytome bilatéral*. Celui-ci peut être simultané (gliomes jumeaux des auteurs) ou successifs. Dans cette deuxième éventualité, il convient de ne pas considérer le second rétinocytome comme métastase ou récidive du premier, mais comme une tumeur indépendante, évoluant pour son propre compte. La fréquence du rétinocytome bilatéral est approximativement fixée par les auteurs entre 1/5 et 1/4 de cas. Pour *Wintersteiner*, par exemple, elle serait comprise entre 19 et 24 pour 100 des cas. *Axenfeld* (1914), à propos d'un cas personnel de rétinocytome double, estime que ce dernier serait beaucoup plus fréquemment constaté si dans tous les cas on s'appliquait à examiner systématiquement sous l'anesthésie l'état de l'autre œil. Ceci est certainement exagéré et il n'est pas nécessaire de recourir à l'anesthésie pour examiner un fond d'œil d'enfant. Avec de la patience et plusieurs examens espacés on arrive à très bien l'explorer.

Quoi qu'il en soit de sa fréquence, il ne peut y avoir de doute sur l'aggravation de pronostic résultant du fait de rétrocytome double. C'est qu'en somme il y a là 2 tumeurs et par conséquent plus grandes chances de récidive et une mutilation pénible, difficilement acceptée par les parents. Néanmoins, *Panas* et *Rouchon-Duvigneaud* (1898) ont pu relever dans la littérature 6 cas de gliome double guéris après une énucléation double. Nous pouvons y ajouter le cas de *Simeon Snell* (1904) et celui de *Clara Knieper* (1911).

B. — Statistique personnelle. — Des statistiques qui précèdent, deux faits sont à retenir :

1° Certaines néoplasies rétiniennes peuvent guérir et

guérissent dans une proportion d'autant plus forte que l'intervention a lieu plus près du début du mal.

2° D'autres, par contre, dans les mêmes conditions d'intervention, récidivent et tuent. Ceux-ci sont d'autant plus nombreux que le moment d'intervention s'éloigne davantage de leurs débuts.

Il y a donc, pour des raisons extraopératoires, des néoplasies rétiniennes qui sont bénignes et d'autres qui sont malignes. Ce fait n'a pas manqué d'attirer l'attention de nombreux auteurs. Ils en sont parti pour mieux classer ces tumeurs tantôt dans les néoplasies de nature nerveuse et épithéliale (gliomees, neuro-gliomes ganglionnaires, neuro-épithéliomes, etc...), tantôt dans le groupe des sarcomes (sarcomes de la rétine, angio-sarcomes tubuleux, etc...).

Nous ferons remarquer qu'on ne doit pas, pour faire une classification anatomo-pathologique des tumeurs, se baser sur leur pronostic seul ou sur leur évolution clinique. Cette classification doit être faite sur une étude histologique soignée.

En ce qui concerne les néoplasies rétiniennes, ce travail a-t-il été fait? A quoi a-t-on abouti?

Dans les services de *M. Mawas*, à la Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild et dans celui du Dr A. *Poulard* à l'hôpital des Enfants-Malades, nous avons étudié un grand nombre de cas et nous avons constaté que les deux variétés de rétinocytomes, décrites par le premier de ces auteurs, ne semblent pas présenter la même malignité.

En effet, le rétinocytome à stephanocytes est certainement moins malin. D'ailleurs, nous ne sommes pas seul de notre avis, les auteurs n'ont jamais signalé *des rosettes* dans les récidives ni dans les métastases. Par contre, les rétinocytomes sans stephanocytes seraient très malin.

Sur 53 cas de tumeurs rétiniennes, diagnostiqués *gliome*, que nous avons étudié avec M. *Mawas*, nous avons trouvé 8 cas de pseudo-gliome (chorio-rétinite). Sur les 45

cas qui restent nous n'avons pu faire le diagnostic différentiel que dans 28 cas seulement, les autres étant insuffisamment fixés.

Sur ces 28 rétinocytomes, il y en a 15 *sans stéphanocytes* et *13 avec stéphanocytes*. Dans le premier groupe, il y en a 10 qui ont été suivis. Ils ont présenté tous des récidives et des métastases et en sont morts. Dans le second groupe, sur 8 cas qui ont été suivis, 7 sont guéris et un est mort dans le service de M. *Variot*. Malheureusement, on ne sait pas exactement de quoi il est mort. Les autres ont été perdu de vue immédiatement après l'opération ou n'étaient qu'insuffisammment suivis.

CHAPITRE V

Observation I

(Valude et J. Mawas)

M... Georges, âgé de 3 ans.

A la naissance, le père affirme que l'enfant présentait déjà un reflet blanc sur la pupille, du côté droit. En août 1922, ce reflet semble augmenter. En novembre, hypertension considérable, exophtalmie, cataracte. Enucléation par le Dr Roulier, de Cherbourg, le 16 décembre 1922 pour gliome de la rétine.

Le 9 janvier, on constate une induration avec forte réaction inflammatoire de la région orbitaire. Le 12, aggravation des symptômes. L'enfant est alors adressé aux Quinze-Vingts.

Examiné le 17 janvier 1923, on constate la présence d'une tumeur, remplissant l'orbite droit, soulevant les paupières qui sont écartées par la tumeur qui a la grosseur d'un œuf de poule. La tumeur est recouverte par la conjonctive amincie et distendue. Elle n'est pas ulcérée et ne communique pas avec l'extérieur. Il existe cependant une forte réaction inflammatoire. Les paupières sont rouges, violacées, distendues.

Etat général mauvais : torpeur, nuits sans sommeil. L'enfant se plaint constamment, refuse toute nourriture. Biopsie

le 19 janvier. On prélève un petit fragment de la tumeur, après l'incision de la conjonctive.

L'examen histologique montre qu'on se trouve en présence d'un *rétinocytome sans stéphanocytes.*

On fait alors l'examen de l'œil énucléé et on trouve une tumeur remplissant presque toute la cavité oculaire. Il s'agissait encore de rétinocytome sans stéphanocytes.

On décide alors, à cause de la gravité du cas, et malgré le mauvais état général de l'enfant, de traiter la récidive par les rayons X. L'enfant fut confié au Dr *Richard,* assistant du Professeur *Regaud* à la Fondation Curie. Il fut traité dans les conditions et de la façon suivante :

L'étincelle équivalente correspond à 200.000 volts.

La distance est calculée de l'anticathode à la peau.

Avec l'appareil utilisé, on a 1.000 R. avec l'ionomètre de Solomon en 45° si on utilise les constantes indiquées.

Date	Milliamp.	Etincelle	Filtre	Distance	Temps
Irradiation antérieure					
19 janv.	1,9	38 cm.	12 mm. Al.	35 cm.	60'
20 janv.	—	—	—	—	—
24 janv.	—	—	—	—	—
Irradiation latérale droite					
22 janv.	—	—	—	—	—
23 janv.	—	—	—	—	—
29 janv.	—	—	—	—	—

A partir de la troisième irradiation, on constate une réduction très sensible de la tumeur. Les paupières ne sont plus saillantes. L'œdème palpébral a presque complètement disparu.

Après la dernière séance, la réaction cutanée palpébrale et jugale. Rougeur diffuse de la peau. L'enfant, au dire de

la mère, a mal dormi depuis trois jours, il a de la fièvre. Il est abattu et ne mange pas.

Le 1er *février*, l'éat général s'améliore considérablement L'enfant dort bien. Il mange avec appétit. Depuis le 29 janvier, on fait des pansements simples avec le tulle gras *Lumière*. La radio-épidermite évolue normalement. A la même date, on constate qu'il n'y a plus trace de tumeur dans l'orbite. L'exploration de la cavité orbitaire avec le petit doigt ne permet la constatation d'aucune masse néoplasique.

7 *février*. — Radio-dermite en évolution. Bon état général.

12 *février*. — Etat général très bon. L'enfant engraisse à vue d'œil. Il dort et mange normalement. Il n'a plus de torpeur, demande des nouvelles de son père qu'il veut aller rejoindre et manifeste même le désir d'aller à l'école. Epidermisation par plage de la région irradiée.

1er *mars*. — La radio-épidermite est presque entièrement guérie.

On fait une deuxième biopsie, qui paraît indispensable, pour se rendre compte de l'efficacité du traitement. On prélève, dans la profondeur de l'orbite, qui ne présente rien d'anormal, un morceau de la conjonctive et du tissu sous-jacent, sur une profondeur d'un centimètre au moins. La biopsie consiste en un fragment de tissu de consistance lardacée, recouvert par la conjonctive. A la coupe, aspect de myxome, tout à fait différent du tissu néplasique gris rosé du retinocytome, de consistance molle et friable. L'examen histologique de la deuxième biopsie montre de la façon la plus évidente la *disparition totale des cellules néoplasiques*.

L'irradiation intensive, faite dans les conditions énumérées plus haut, a donc, sans discussion possible, fait disparaître, en quelques jours, une récidive énorme d'un rétinocytome sans stéphanocyte. L'expérience tentée semble donc pleinement réussie.

L'enfant quitte l'hôpital et rentre chez lui. Pendant plus d'un mois il se porte bien et ne présente rien de particulier, lorsque tout à coup, et en l'espace de deux ou trois jours, il meurt, en présentant des phénomènes intestinaux graves et des signes de méningite.

Jusqu'au dernier moment, l'enfant n'a présenté aucun signe de récidive locale, ni de généralisation. Le Dr Roubier affirme le parfait état de l'orbite irradié.

Observation II (Service de M. Poulard)
(*Mawas et Veil*)

a) *Histoire clinique.*

Un enfant assisté, âgé de deux ans et trois mois, est envoyé dans le service du docteur Poulard, le 14 octobre 1922, avec diagnostic de « gome syphilitique de l'O. G. » avec fonte purulente de l'œil. Une masse énorme sort, en effet, de l'orbite gauche où il est impossible d'y reconnaître l'œil. Cette tumeur molle, rougeâtre, qui saigne au moindre contact, refoule les paupières qui sont œdematiées.

L'œil droit est microptalme. Il apparaît, après écartement des paupières, gros comme un pois.

L'examen général ne relève rien de particulier et pas de stigmates hérédo-syphilitiques. La température rectale oscille quotidiennement entre 37° et 38°. On pense à un gliome probable et on décide d'intervenir.

L'énucléation de la tumeur et l'exentération de l'orbite envahi sont pratiquées, le 18 octobre, par M. *Poulard*.

L'examen histologique des fragments de la tumeur montra qu'il s'agissait d'un rétinocytome sans stéphanocytes, c'est-à-dire d'une tumeur extrêmement maligne, dont la récidive et les métastases sont la règle. On pensa tout naturellement à essayer la curiéthérapie dans ce cas qui semblait très grave. Le petit malade fut adressé le 30 octobre

1922 dans le service du Dr *Proust* à l'hôpital Tenon où le Dr *Mallet* lui fit l'application suivante :

31 *octobre* 1922 : 4 tubes de 5 mmgr. de Ra dans une gaîne de métal enveloppée dans une épaisseur de gaz de 5 mm. plus un doigt de caoutchouc.

Filtre : 5/10 c. de Pl.

Durée : 5 jours = 120 h.

Mgh. : 2.400.

M. C. D. : 18.

Il revient aux Enfants-Malades le 13 novembre 1922.

Les paupières, inférieure et supérieure, gauches sont *soudées ensemble;* à la palpation, l'orbite gauche paraît libre. On constate un léger œdème de la région malaire droite, et on sent au niveau du cuir chevelu, dans la région occipitale, deux petites masses et une autre dans la région pariétale gauche.

Ces formations augmentent progressivement de volume. Au niveau de la région malaire droite, apparaît une masse rénitente semblable.

L'état général reste relativement bon. L'enfant est gai, mange de bon appétit et dort bien, mais il maigrit. La courbe thermique à partir du 16 décembre, est ascendante et oscille autour de 39° jusqu'au 26 décembre.

Du 26 décembre 1922 au 17 janvier 1923, elle est en plateau entre 39° et 38°. Du 17 janvier au 26 janvier, elle atteint 40° et dépasse, le 20 janvier, 40°,3. On craint une broncho-pneumonie ; il n'existe cependant aucun signe pulmonaire. Le 26 janvier, la température tombe à 36° et oscille ultérieurement pendant trois mois et demi entre 37° et 38°.

Durant cette longue évolution, la tête du petit malade prend des proportions considérables et a une consistance semi-molle. En avril, 1923, la circonférence occipito-frontale atteint 66 cm.

Cet accroissement s'est fait surtout au niveau de la région

occipitale doublée d'une tumeur mollasse, qui empêche de sentir le plein osseux.

La radiographie du crâne fait voir une disjonction de principales sutures.

En avril, le membre inférieur droit s'œdémate ; la palpation fait sentir une masse rénitente dans la fosse iliaque droite, une autre dans la région scapulaire gauche, le membre supérieur gauche est œdématié.

On sent au niveau de la peau des sourcils droit et gauche des petites nodosités.

En mai, des vomissements apparaîssent, l'enfant a de la dysurie ; il est constipé. Il devient comateux et meurt le 15 mai.

B) Protocole d'autopsie

Tête. — La circonférence fronto-occipitale de la tête mesure 70 cm. Sous tout le cuir chevelu, il y a entre la peau et le squelette du crâne, une immense métastase de 4-5 cm. d'épaisseur, atteignant son maximum en arrière de l'occiput. Il s'agit d'une masse de substance rougeâtre ou jaunâtre selon les endroits, molle et saignante. L'aspect est celui des récidives des métastases des rétinocytomes, en tout point semblable, macroscopiquement, à celui du sarcome télangiectasique. Les sutures osseuses fronto-pariétales et pariéto-occipitales sont complètement disjointes. Entre la face interne des os du crâne et la face externe de la dure-mère, on trouve des métastases identiques. Les méninges ont un aspect normal.

Le cerveau, qui est normal, sans aucune lésion pathologique, pèse 900 gr. La région du *chiasma* et le chiasma lui-même sont absolument sains.

Donc, toutes les métastases sont extra-dure-mériennes. D'abord intra-crâniennes, elles ont fini par disjoindre les sutures osseuses et par envahir le tissu cellulaire sous-cutané.

L'examen de la *cavité orbitaire gauche,* siège du néo-

plasme primitif, et qui a été irradiée, ne présente aucune récidive, les paupières sont soudées et contractées dans le fond. *L'orbite du côté droit* contient un œil microphtalme qui est prélevé pour l'examen histologique. Cet œil est, lui aussi, enfoncé dans l'orbite, où il n'existe aucune trace de tumeur. L'envahissement du crâne par la tumeur ne semble donc pas provenir par propagation directe du rétinocytome, ni par les nerfs optiques ou ciliaires, ni par tissu conjonctif orbitaire.

Thorax. — Dans le *péricarde* un peu de liquide séro-fibrineux. Congestion de stase aux *poumons* (lésions agoniques). Présence de tumeurs molles, jaunâtres, tout le long de la *colonne vertébrale* cervico-dorsale et de la *paroi costale* endothoracique, à droite et à gauche, avec pénétration du néoplasme dans l'intérieur des os, comme l'a confirmé l'examen histologique des fragments prélevés.

Abdomen. — Rien à signaler du côté du tractus digestif.

Le foie est légèrement décoloré. A sa surface on note la présence de petites granulations grosses comme la tête d'une épingle ou d'un tout petit pois.

La rate est normale. Mais on constate la présence de rate surnuméraire. Il n'existe qu'un seul *rein,* le droit, qui est énorme et pèse 120 gr. Le rein gauche est absent. Les *surrénales* sont normales.

Tout le long de la *colonne vertébrale* dorso-lombaire métastases avec gros ganglions le long des chaînes aortiques et iliaques. Dans la fosse iliaque droite, métastase comprimant les vaisseaux iliaques externes.

On trouve enfin, sur la peau, dans certaines régions du corps, jambe gauche, région malaire notamment, de petites tumeurs de même nature.

L'examen histologique d'un grand nombre de fragments de la tumeur primitive a montré qu'on avait affaire à la variété « *rétinocytome sans stéphanocyte* ». Cette variété, maligne par excellence, attaque souvent les deux yeux à la

fois, récidive de règle dans l'orbite et finit par se propager au crâne ou au massif facial, puis se généralise au reste de l'organisme. Ni dans la tumeur primitive, ni dans l'œil microphtalme, ni dans aucune des métastases, on n'a pas pu constater la présence d'une seule rosette. Il s'agit d'une tumeur essentiellement composée par de toutes petites cellules rondes ou presque, avec un gros noyau riche en chromatine, à peine entouré d'une couche protoplasmique très mince, et qui se divise fréquemment.

Il y a lieu d'attirer l'attention sur la *fréquence des anomalies* de développement dans ce cas : œil microphtalme, absence du rein droit, rate surnuméraire. Le rein gauche examiné ne présente aucune lésion, il est seulement hypertrophié. La rate surnuméraire non plus. L'étude de l'œil microphtalme est, au contraire, bien plus intéressante. Il s'agit d'un œil atrophié à la suite d'une iridocyclite chronique et contenant, en son centre, une masse néoplasique typique aux trois quarts calcifiées. L'atrophie de l'œil et de la tumeur qu'il contient, à la suite d'un processus qu'on ignore, a-t-il favorisé l'éclosion de la tumeur de l'æil du côté opposé ? L'œil microphtalme a-t-il été le point de départ des métastases crâniennes et oculaires ? Les deux yeux ont-ils présenté simultanément deux tumeurs de la même nature ? Malheureusement on ne peut pas répondre à ces questions.

Quant à l'action du radium, si elle stérilisa complètement l'orbite irradiée, elle semble avoir favorisé le développement des métastases déjà existantes.

Observation III

(*Valude et Mawas*)

F... Jeannine, 11 mois.

Les parents ont constaté que, dès sa naissance, l'enfant ne voyait pas. A l'âge de six mois on l'a montré au Dr

Dehenne, qui porte le diagnostic de gliome double. Dans une autre clinique on pense plutôt à une choroïdite exsudative, à droite, et à une chroïdite exsudaive, avec un exsudat dans la chambre antérieure, à gauche.

Valude et *Mawas* (J.) l'examnie le 17 janvier 1923. Enfant pâle, dans un état de misère physiologique impressionnant.

O. D. — Atrophié et mou, rempli par une masse tumorale ayant l'aspect du rétinocytome.

O. G. — Enorme, rouge, avec exophtalmie et œdème des paupières. Hypertension nette, tumeur intra-oculaire, probablement propagée dans l'orbite. Cornée infiltrée. Chambre antérieure remplie par des grumeaux néoplasiques. Les parents sont mis au courant de la gravité du cas. Non seulement ils acceptent, mais demandent immédiatement l'énucléation double pour sauver la vie de l'enfant. L'énucléation est faite le 18 janvier.

Examen histologique. — O. D. — Tumeur remplissant la presque totalité du globe, ayant son point de départ dans la rétine. Tumeur molle, extrêmement friable, très vascularisée.

O. G. — Même espèce de tumeur, mais de consistance plus dure, avec centres nécrotiques et grains calcaires. La tumeur est sortie de l'œil et, déjà, envahi l'orbite.

Il s'agit d'un *rétinocytome sans stéphanocytes*.

Etant donné le mauvais état général de l'enfant, on décide d'attendre trois semaines avant de la confier au radiologue, craignant qu'elle ne puisse supporter le choc d'une irradiation intensive.

Le Dr *Richard* a bien voulu la traiter. Voici les renseignements techniques qu'il a donné à son sujet :

Irradiation antérieure

Date	Milliamp.	Etincelle	Filtre	Distance	Temps
6 févr.	1,9	40 cm.	12 mm. Al.	35 cm.	60'
7 févr.	—	—	—	—	—

(A cette date, arrêt des irradiations, la petite malade ayant une broncho-pneumonie).

19 févr. 1,9 40 cm. 12 mm. Al. 35 cm. 45'

Irradiation latérale gauche

20 févr. 1,9 40 cm. 12 mm. Al. 35 cm. 90'

Irradiation latérale droite

23 févr. 1,9 40 cm. 12 mm. Al. 35 cm. 90'

Comme on le voit, la durée d'irradiation a été réduite, la radiosensibilité de ces tumeurs ayant paru très grande.

Le Dr *Richard* estime qu'on pourra peut-être encore réduire la dose. Pour cela, d'autres tentatives, suivies de biopsie, sont nécessaires.

Quoi qu'il en soit, l'irradiation, malgré la broncho-pneumonie a grandement amélioré l'état général. L'enfant a engraissé, en trois semaines, de 3 k. 200.

Le 1er *mars* on fait une biopsie de l'orbite gauche.

L'examen histologique montre *la disparition complète des cellules néoplasiques, sous l'influence des rayons X.*

L'enfant quitte l'hôpital en bonne santé apparente. Elle meurt quinze jours après de péritonite tuberculeuse.

Observation IV (Inédite)
(*M. le Dr Mawas*)

L. L..., âgée de 13 ans et demi.

Les parents consultent pour la première fois en octobre 1922 et disent que, depuis un mois, l'enfant se plaint de douleurs dans la région orbitaire droite, en même temps que l'œil droit, qui est devenu rouge et trouble, ne voi plus rien.

A l'examen, on trouve, en effet, l'œil droit glaucomateux, avec la cornée légèrement trouble et une vision nulle. Mais il est impossible de savoir quand, exactement, la baisse de la vision a commencé et si elle a précédé de longtemps la rougeur et la douleur.

On note la présence d'une tumeur remplissant l'intérieur

du globe et on hésite entre le diagnostic de gliome et celui de tuberculose. En effet, l'état général de la petite malade est mauvais : peu développée pour son âge, elle est maigre, pâle et sans énergie.

L'énucléation proposée est acceptée. Elle est faite sous anesthésie locale, *le 17 octobre* 1922.

L'examen anatomique de l'œil énucléé montre une tumeur provenant de la rétine et remplissant les deux tiers du globe. Elle est mobile, très vascularisée et contient quelques grains de calcaire. Autour de la rétine il existe un liquide sanguinolent. Celui-ci, examiné avant fixation, contient un grand nombre de cellules rondes à protoplasme brillant. Quelques-unes de ces cellules rondes contiennent des granulations colorables par le *Soudan III*, d'autres par le *rouge neutre*. Entre les cellules il existe un semi de granulations libres, se colorant par le *Soudan III*. Le nerf optique est grisâtre à la coupe et semble envahi.

L'examen histologique indique que la tumeur est un rétinocytome sans stéphanocytes, il confirme que le nerf optique est envahi.

L'enfant est renvoyée chez ses parents, auxquels on demande de la ramener tous les mois afin de surveiller l'état de l'orbite étant donné la nature maligne de la tumeur et l'envahissement de son nerf optique.

Depuis novembre 1922 jusqu'en juin 1923, on ne constate aucune récidive.

Mais en juin 1923, la petite malade revient avec la récidive, malheureusement prévue et attendue. On prélève un fragment de la tumeur orbitaire et la malade rentre chez elle. Lorsqu'elle revient de nouveau au bout de huit jours, la récidive emplit l'orbite et soulève les paupières. Elle a des maux de tête, de l'insomnie, le hoquet et vomit fréquemment. La *température* n'est pas prise. La tumeur augmente avec une grande rapidité.

L'examen histologique du fragment prélevé démontre qu'il

s'agit bien d'une récidive et on se décide de la traiter par les Rayons X.

On adresse la petite malade à *l'Institut Curie* où le Dr Richard l'irradie de la manière suivante :

1re irradiation le 11 juillet, 1 heure; maux de tête, vomissements.

2e irradiation, e 12 juillet, 1 heure; maux de tête, vomissements.

3e irradiation, le 13 juillet, 1 h.; vomissements diminuent.

4e irradiation, le 16 juillet, une demi-heure; plus de vomissements.

5e irradiation, le 17 juillet, une demi-heure; plus de vomissements.

6e irradiation, le 18 juillet, une demi-heure; quelques hoquets (2'), pas de vomissements.

La masse néoplasique diminue sensiblement, ne soulève plus les paupières; elle est mobile et suit les mouvements musculaires (du moignon).

7e irradiation, le 19 juillet, 45 minutes.

8e irradiation, le 20 juillet, 75 minutes.

Très bon état général; plus de vomissements; plus de hoquets.

L'examen neurologique fait par le Dr Bouttier et Mlle Wertheimer a été complètement négatif.

9e irradiation, le 21 juillet, 1 h. 38'.

La malade sort le 30 juillet, apparemment guérie. Plus de hoquets, augmentation de poids de 1 kilo en une semaine.

Mais au bout d'un mois elle revient et est hospitalisée pour une grosse masse ganglionnaire au cou du côté droit, et une petite du côté gauche. La masse droite est dure, mobile sous la peau, douloureuse à la pression. Le 7 décembre, elle a presque complètement disparue sans aucun traitement pour ainsi dire (de simples compresses chaudes). Le 10 septembre, crise de hoquets sans vomissements. La malade présente en outre une parésie faciale très nette. L'état général

s'aggrave. Les crises de hoquets, de vomissements et les maux de tête violents, qui empêchent la malade de dormir, vont en s'accentuant.

Elle meurt en décembre de la méningite avec quelques métastases à la base du crâne.

CHAPITRE VI

CONCLUSIONS

I. — Les tumeurs de la rétine sont des *épithéliomes* et non des gliomes comme on l'admet généralement.

II. — Les tumeurs de la rétine sont constituées par des cellules du type embryonnaire, par des *rétinocytes*, d'où le nom de *rétinocytomes*.

III. — Il existe deux variétés de rétinocytome : le *rétinocytome avec stéphanocytes* (rosettes) et le *rtinocytome sans stéphanocytes* que l'on pourrait encore appeler le *rétinoblastome*.

IV. — Le rétinocytome sans stéphanocytes est essentiellement formé par des cellules indifférenciées, ayant un *indice cytodiérétique élevé*. La cellule néoplasique évolue et se divise sans jamais donner naissance à une différenciation quelconque, ni visuelle, ni névroglique.

V. — Cette variété est la plus maligne; elle envahit rapidement l'orbite et se généralise fatalement.

VI. — L'extension de la tumeur se fait par :

1° *Le nerf optique*.

2° *Les nerfs ciliaires* et les vaisseaux ciliaires.

3° *La sclérotique*, qu'elle envahit de proche en

proche en s'infiltrant entre les lames dont cette membrane se compose.

VII. — La proportion exacte de cette variété est difficile à établir. Pour notre part, nous l'avons rencontrée 15 fois sur 28 cas.

VIII. — Le rétinocytome sans stéphanocytes est radiosensible.

IX. — La radiothérapie devra être, suivant les cas, combinée au traitement chirurgical, lorsque la tumeur est à son début et bien enkystée, ou employée seule, lorsque la tumeur récidive dans l'orbite. En tout cas, pour être efficace, le traitement devra être employé dès le début de l'affection.

Vu, le Président de thèse :
DE LAPERSONNE

Vu, le Doyen :
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur : APPELL.

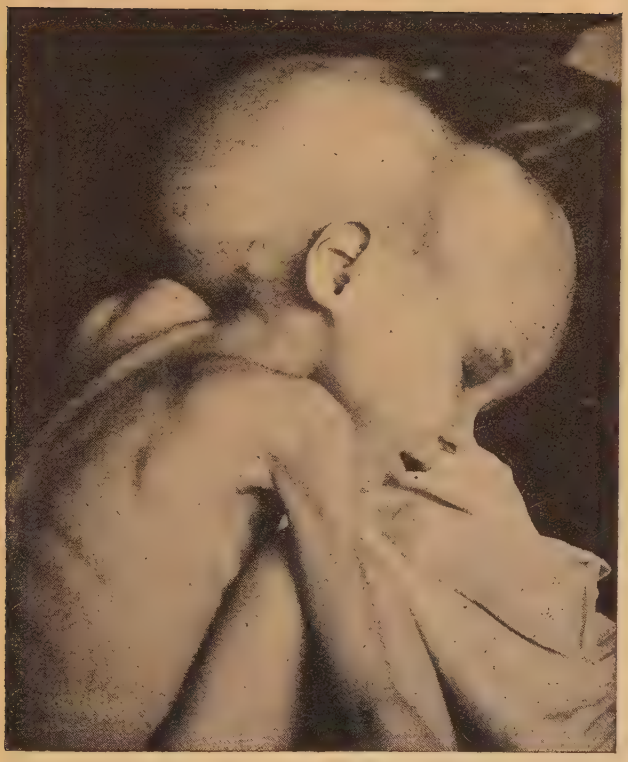
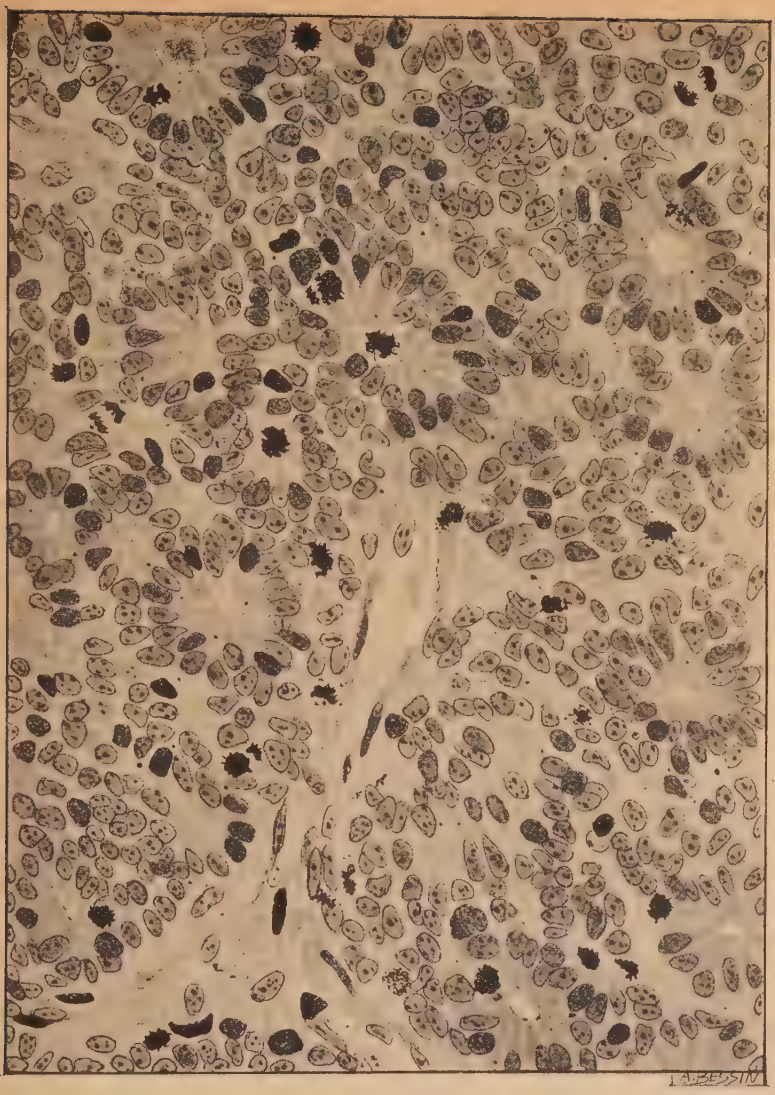


Fig. I. — *Généralisation au crâne d'un rétinoblastome (rétinocytome sans stephanocytes)*

(Observation II)



(Cliché appartenant à l'Association française pour l'Étude du cancer)

Fig. II. — *Rétinocytome à stephanocytes*. 1043. F. O. R.

Liquide de Bouin, Hématoxyline ferrique. Gross. 500.

La figure montre la structure de cette variété de rétinocytome caractérisée par la présence constante, dans toutes les régions de la tumeur, des stephanocytes (rosettes) en grand nombre. Dans la figure on peut en compter douze.

(Cliché appartenant à l'Association française pour l'Étude du cancer)

Fig. III. — *Retinocytome sans stephanocytes* ou *Retinoblastome*. Liquide de Bouin. Hensatoxyline, eosine - orange. Gross. 400.

Dans ce cas, il n'existe aucun stephanocyte, ni dans la tumeur intra-oculaire, ni dans la récidive orbitaire.

BIBLIOGRAPHIE

Alfred Becker. — Arch. f. ophtal., t. XXIX, 1893, p. 280.

Ascunce. — Etude sur le gliome de la rétine (Ann. d'ocul., t. CXXXII, 2; 1905, pp. 85-112).

Axenfeld, Kupferle et Wiedersheim. — Gliome de la rétine et radioth. intraoculaire (Klinische Monatsbl. f. Augenheilk, t. LIII, déc. 1914, p. 61.

Carlo (Ed). — Pronostic des gliomes de la rétine (Th. de Paris, 1909).

Cholb. — Cylindro-glioma rétinæ (Centralbl. f. Augenheilk, avril 1893, p. 97).

Delafield. — Tumours of the retina (Transact. of the Amer. opht., soc. 1870, p. 73).

Eisenlohr. — Virchow's arch., t. CXXIII, 1891, p. 429.

Flexner. — A peculior glioma (neuro-epithélioma ?) of the retinae (Th. Johu Hopkins Hospital Reports, n° 15, août 1891).

Fouchard. — Gliome de la rétine (Th. de Paris, 1885).

Greeff. — Etude sur le gliome de la rétine (Deutsche Médecin. Wochenschrift, n° 21, p. 327, 1896).

Gros. — Sarcome ossifiant de la rétine (Bullet. et mém. de la Soc. française d'opht. de Paris, 1887, p. 121).

Hirschberg. — Gliosarcoma retinae (Klinische Monatsbl. f. Angenheilk, 1870, p. 196).

— Centralbl. f. praktische Angenheilk, avril 1904, p. 97).

Iwanoff. — Observat. sur l'anat. pathol. des gliomes de la rétine (trad. par Abadie). (Journal de l'anat. et de la physiologie, VI, 3, 1870, pp. 225-243).

Knieper (Clara). — Un cas de gliome bilat. de la rétine, etc., etc. (Von Graefe's arch. f. ophtal., vol. LXXVIII, 2, 1911, pp. 310-330).

Langenbeck. — De retinæ obs. anal. patholog., gothing, 1836, p. 168).

Lagrange (F.). — Gliome de la rétine (Bullet. mém. soc. de la chir. de Paris, XVII, 1891, p. 340).

— Traité des tumeurs de l'œil, etc., t. I. 1901, pp. 590-724.

— Encyclopédie française d'opht., t. VI; 1906, pages 1077-1134.

Manfredi (*N.*). — Un caso di glioma della retina (Revista clinica; mai, 1868, p. 1).

Mawas (*J.*). — Recherches cyotologiques sur le gliome de la rétine (Bull. Assoc. franç. p. étude du cancer, t. XI, n° 5, 1922).

— Retinocytome dysembryoplastique (Bull. soc. opht. de Paris, oct. 1922, pp. 198-204).

— Nouvelles recherches sur le gliome de la rétine (Bull. Assoc. franç. p. étude du cancer, t. XI, n° 9, déc. 1922).

— Les rétinocytomes sans stephanocytes (Bull. soc. d'opht. de Paris, février 1923, pages 66-72).

— Les neuro-githeliomes en général et le groupe de retinocytomes (Bull. soc. d'opht. de Paris, mars 1923, pp. 99-106).

— A propos de la note de M. *Redslob*, etc. (Bull. Assoc. franç. pour étude du cancer, janvier 1924).

Mawas et Veil. — Un cas de rétinocytome avec métastases

multiples (Bull. soc. d'opht. de Paris, mars 1924, pages 144-150).

Panas et Rouchon Duvigneaud. — Recherches anatomiques et cliniques sur le glaucome et les néoplasmes inra-oculaires, 1898; pp. 351-414.

Pinto (Da Gama). — Untersuchungen über intro-okulare Tumuren, 1886; p. 18 et p. 49.

Poulard (A.). — Traité d'ophtalmologie, 1923; t. II; p. 1101.

Robin (Ch). — Moniteur des Hôpitaux, 1854, n^{os} 108 et 124.

Santos Fernandez. — Gliome ossifiant de la rétine (Courrier médical, n° 1 et Rev. opht., p. 485; 1882).

Stendener. — Alvéolaires recidivendes sarcom der retina (Virchow's arch., Bd. 59, p. 241, 1874).

Valude et Mawas (J.). — Action des rayons X sur le rétinocytome (Soc. française d'opht. 1923).

Van Duyse (Daniel). — Du glio-angiosarcome tubuleux de la rétine. (Arch. d'opht., t. XIII, 1893; t. XIV, 1894).

Virchow. — Onkologie II, 1864; p. 123.

Wintersteiner. — Das neuro-epithélioma retinæ, 1897.